Aus dem Anatomischen Institut, Lehrstuhl II,
Direktor: Prof. Dr. H. G. Goslar
und der
Hautklinik der Universität Düsseldorf,
Direktor: Prof. Dr. G. Plewig

ZUR ULTRASTRUKTUR DER NEKROBIOSIS LIPOIDICA

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Priv. Doz. Dr. rer. nat. Horst Hettwer

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0058

Aus dem Anatomischen Institut, Lehrstuhl II,
Direktor : Prof. Dr. H.G. Goslar
und der
Hautklinik der Universität Düsseldorf,
Direktor : Prof. Dr. G. Plewig

ZUR ULTRASTRUKTUR DER NEKROBIOSIS LIPOIDICA

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Priv.Doz.Dr.rer.nat. Horst Hettwer
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität

gez.:
Prof.Dr.med.H.Th. Brüster

Referent
gez.:
Prof.Dr.med. R. Haensch

Korreferent
gez.:
Prof.Dr.med.H.G. Goslar

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. R.Haensch und Frau PD Dr.med. M. Zabel (Hautklinik des Universitätsklinikums der GH Essen) bin ich für ihre Bereitschaft zur kritischen Diskussion, für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes und für die Anregung zur Bearbeitung dieses Themas zu Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Begriff und Problem

der Nekrobiosis lipoidica (N.l.)

2. MATERIAL und METHODEN

2.1 Patienten- Anamnese, Befunde

2.4 Diagnose und Therapie

2.5 Elektronenmikroskopie

3. ERGEBNISSE

3.1 Ultrastruktur der N.l., Pat.B.

3.2 Ultrastruktur der N.l., Pat.L.

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATUR

1. Einleitung

OPPENHEIM stellte am 20.6.1930 der Wiener Dermatologischen Gesellschaft einen 48-jährigen Patienten mit schwerem Diabetes mellitus vor, der von einem Exanthem befallen war, das lediglich den Kopf, die Handteller, die Fußsohlen und die Rückenhaut verschont hatte, im übrigen jedoch die Extremitäten und insbesondere deren Unterschenkel bevorzugte. Als Primäreffloreszenz (Entzündung) beschrieb der Autor eine linsengroße, derbe, rote Papel, die sich in charakteristischer Weise weiterentwickelte. In einem zweiten Stadium (Fettimbition) bildete sich unter peripherem Wachstum ein eingesunkenes, schwefelgelbes Zentrum, das sich plattenartig anfühlte. Im dritten Stadium (Ulceration) zeigten die bis talergroßen Herde ein noch stärker eingesunkenes, verdünntes und wieder blaßer gewordenes Zentrum. Daran schloß sich ein hellgelber, konzentrierter Streifen an, auf den dann wiederum peripherwärts ein roter, nicht infiltierter Ring folgte. 1932 gab OPPENHEIM eine ausführliche Darstellung dieses Falles unter der Überschrift "Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus (Dermatitis atrophicans lipoides diabetica)".

OPPENHEIM hatte also lange mit der Publikation seines Falles gezögert, da er auf eine Bestätigung der eigenen Beobachtung durch andere wartete. So demonstrierte URBACH schon am 14.1.1932 vor der Wiener Dermatolo-

gischen Gesellschaft einen analogen Fall, nämlich eine 43-jährige Frau, die an der Haut das gleiche klinische Bild bot wie der Patient von OPPENHEIM, nur mit dem Unterschied, daß ausschließlich die Unterschenkel befallen waren. Die Diagnose lautete damals "Multiple degenerative Gewebsschädigungen der Haut mit extracellulären Lipoideinlagerungen bei einem Fall von schwerem Diabetes bzw. Nekrobiosis lipoidica seu diabetica".

Unter diesem Begriff ist das Krankheitsbild dann endgültig in die Literatur übernommen worden.

Vor dieser Zeit sind mehrere Fälle unter verschiedenen Synonyma wie z.B. circumscripte Sklerodermie (Morphaea) publiziert worden, die diesem neuen Krankheitsbild gut zugeordnet werden konnten (vgl. LAYMAN und FISHER 1949; HARE 1955; WOOD und BEERMAN 1969). So beschrieben GOLDSTEIN und HARRIS (1927) einen Kranken mit Xanthomen an Händen und Ellenbogen, sowie mit Symptomen an den Beinen, die einer Nekrobiosis lipoidica entsprachen. Eine Behandlung des gleichzeitig vorhandenen Diabetes bewirkte eine Rückbildung der Xanthome, jedoch blieben die Veränderungen an den Beinen zurück.

Im Laufe der Jahrzehnte sind im deutschen und internationalen Schrifttum hunderte von Fälle dieser merkwürdigen und auffallenden Dermatose beschrieben worden, jedoch meist nur in Form von Krankendemonstrationen anläßlich von Fachtagungen (s. Zbl. Haut- und Geschlechtskrh. 1932, 1938). Es konnte nicht überraschen, daß die Erstbeschreiber den Diabetes mellitus in den Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens stellten, wobei

sie eine fettige Degeneration des Bindegewebes sowie auch die Bildung toxischer Substanzen eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsel mit Schädigung der Gefäße und sekundärer Lipidimbition aus dem Blut erwogen. TAPPEINER und WODNIANSKI schilderten noch 1959 die klinischen und histologischen Merkmale dieser Krankheit unter dem Kapitel der "Hautveränderungen durch Ablagerung von Lipiden (Lipidosen)", auch wenn die Ablagerung - wie bereits damals bekannt - sekundär erfolgte.

Allgemein gilt heute die Auffassung (vgl. ZABEL 1982), daß die Nekrobiosis lipoidica (diabeticorum) sich begünstigt entwickelt bei primär vasomotorisch stigmatisierten Menschen mit Neigung zu Störungen in der Endstrombahn, wobei u.a. Hochdruck, Hypotonie, Akrozyanose, Kältegefühl an den Händen und Füßen, Parästhesien sowie Migräne eine Rolle spielen sollen. Das Wort "diabeticorum" in Klammern soll zum Ausdruck bringen, daß der Diabetes keine conditio sine qua non für die Entstehung der Nekrobiosis lipoidica darstellen muß, vielmehr auch andersartige, wenn auch heute noch unbekannte Faktoren für eine lokale metabolische Störung zu erwägen sind. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 20 bis 50 % der Fälle, die keine Beziehungen zur Zuckerkrankheit erkennen lassen.

Die Nekrobiosis lipoidica kann in jedem Lebensalter auftreten, angefangen beim Säugling (BRAVERMANN, 1971) bis zum Greisenalter. HEITE und SCHARWENKE (1959) fanden häufigkeitsanalytisch die Nekrobiosis lipoidica ohne Diabetes im mittleren Lebensalter, während die

Nekrobiosis lipoidica mit Diabetes zwei Gipfel zeigt, einen in der Jugend und einen zweiten im Praesenium. Das weibliche Geschlecht ist mit 80 - 90 % der Fälle bevorzugt betroffen.

Am häufigsten sind die Nekrobiosis lipoidica-Herde an der unteren Extremität lokalisiert. Das klinische Bild zeigte meist scharf begrenzte, ovale oder runde, rötlich-braune, rötlichgelbe bis gelbliche , flache seltener über dem Niveau der Haut liegende sklerotische Läsionen. Der Herdrand war teilweise erhaben,das Zentrum eingesunken und glänzend. In einigen Fällen zeigten sich Teleangiektasien. Das Ausmaß der Herde ist beträchtlichen Schwankungen unterworfen, die von Linsengröße bis zu Plaques mit einem Durchmesser von 30 cm reichen können. Das klinische Bild weist bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern keine Unterschiede auf.

Bevor auf die Histologie der Nekrobiosis lipoidica eingegangen wird, soll noch auf Beziehungen zwischen der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (vgl. MIESCHER und LEDER 1948) und der Nekrobiosis lipoidica (diabeticorum) hingewiesen werden. Nach GÖTZ (1956), HEITE und SCHARWENKA (1959) soll die Altersverteilung identisch sein, was die Ansicht unterstützt, daß beide Krankheiten (zumindest) nahe verwandt sind. Gleichfalls mit der Frage der Identität oder Verschiedenartigkeit der Nekrobiosis lipoidica und der Granulomatosis disciformis auseinandergesetzt haben sich ROLLINS und WINKELMANN (1960) sowie MULLER und WINKELMANN (1966). ROLLINS und WINKELMANN heben hervor, daß sie in ihren histologischen Präparaten so-

wohl in der Gruppe der Diabetiker wie auch der Nicht-Diabetiker nekrobiotische Zonen fanden, wobei aber beim Nicht-Diabetiker eine epitheloide granulomatöse Reaktion im Vordergrund stand, die entsprechend nach MIESCHER und LEDER (1948) auch als Granulomatosis disciformis zu benennen wäre. Es wird daher von ihnen vorgeschlagen, die Bezeichnung Nekrobiosis lipoidica diabeticorum für diabetische und praediabetische Fälle zu reservieren, das gleiche klinische Bild aber beim Nicht-Diabetiker als Nekrobiosis lipoidica granulomatosa oder nach wie vor als MIESCHER'sche Granulomatosis disciformis chronica et progressiva zu bezeichnen.

Die Auffassung der Identität der granulomatösen Nekrobiosis lipoidica sine diabete und der Granulomatosis disciformis (MIESCHER) entspricht heute weitgehend der geltenden Lehrmeinung (vgl. GÖTZ 1956; ZABEL 1982), doch bleibt ein gewisser Widerspruch insofern bestehen, als MIESCHER und LEDER in ihren Fällen keine Nekrobiosis beobachtet hatten. In der 1966 erfolgten Publikation haben MULLER und WINKELMANN diese Einteilung noch schärfer herausgearbeitet, wobei sie in der Diabetiker-Gruppe von einem palisadenartigen granulomatösen Typus sprechen, in der Nicht-Diabetiker-Gruppe aber eine tuberkuloide oder sarkoide Reaktion vorherrscht. Auch hier wird nochmals auf das Vorliegen nekrobiotischer Herde in beiden Gruppen hingewiesen. Aus dieser Arbeit geht aber auch hervor, daß die Zuordnung zu einem der beiden histologischen Typen manchmal problematisch ist.

Die Epidermis ist im allgemeinen wenig beeinflußt, bis-

weilen ist sie atrophisch oder auch akanthotisch verändert. Die typischen Veränderungen einer Nekrobiosis lipoidica finden sich im Corium, je nach Intensität des Falles auch auf die Subcutis übergreifend. Entscheidend ist der Nachweis der Nekrobiose, die in mehr oder weniger großen Herden auftritt. Dabei ergibt sich bei einem Teil der Fälle die Schwierigkeit, inwieweit eine anzutreffende Kollagenveränderung schon als "Nekrobiose" angesprochen werden kann. Nach Ansicht der Pathologie gibt es für eine Nekrobiose keine völlig eindeutigen Kriterien, wie etwa für eine Nekrose der Verlust der Zellkerne charakteristisch ist. Das bedeutet, daß es in Zweifelsfällen eine subjektive Entscheidung des Untersuchers bleibt, ob er bei vorliegender Kollagenschädigung von vorhandener oder fehlender Nekrobiose spricht.

Ebenso ist in den Publikationen von MIESCHER und LEDER wenig über die genaue Beschaffenheit des Kollagens ausgesagt. Im Jahre 1937 werden Nekrosen oder Nekrobiosen noch nicht erwähnt. 1948 zeigen sie in ihren Präparaten Riesenzellen, die teilweise vereinzelt zwischen den kollagenen Faserzügen liegen, diese jedoch färberisch keine auffallenden Veränderungen erkennen lassen. Und so heißt es:"die ganze Zone, welche teilweise den Eindruck eines zellreichen Vernarbungsvorganges erweckt .....", läßt darauf schließen, daß das Kollagen Abweichungen vom normalen Aussehen zeigte. Weiterhin wird beschrieben, daß auffallenderweise nirgends Nekrosen und auch "nicht eigentliche Nekrobiosen" festzustellen sind. Eine nähere Beschreibung des Kolla-

gens oder diesbezügliche Abbildungen fehlen jedoch. Mit aller Wahrscheinlichkeit waren bereits gewisse Veränderungen der Kollagenfibrillen eingetreten. Wenn man dabei berücksichtigt, daß die Nekrobiose zu Beginn keinen eindeutig faßbaren Zustand darstellt, vielmehr ein sich im histologischen Aussehen verändernder Prozess abläuft, der sogar rückbildungsfähig ist, so kann man nicht ausschließen, daß es sich in der Beschreibung von MIESCHER und LEDER doch bereits um eine Schädigung des Kollagens im Sinne einer beginnenden Nekrobiose gehandelt hat. In allen Fällen war übrigens die Elastica stark geschädigt, was gleichfalls für alle nach 1948 gemachten Beobachtungen einer Nekrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes bzw. einer Granulomatosis disciformis zutreffen sollte.

Heute wird allgemein anerkannt (vgl. ZABEL 1982), daß die Nekrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes histologisch in zwei Reaktionsformen auftreten kann, nämlich mit strahlenartigen Zellinfiltraten um die Nekrobioseherde, wobei das Erscheinen von Riesenzellen nichts Ungewöhnliches (mehr) darstellt und weniger häufig, als ausgesprochen tuberkuloide oder sarkoide Reaktionsform, bei der Epitheloidzellen, Riesenzellen vom Langhans- und Touton-Typ in Verbindung mit stärkeren Gefäßveränderungen im Vordergrund stehen und die mit der MIESCHER'schen Granulomatosis identisch ist.

Der Lipidablagerung im geschädigten Corium wird heute keine differentialdiagnostische Bedeutung mehr beigemessen, da erkannt wurde, daß sie auch bei Nekrobiosis lipoidica-Fällen ohne Diabetes auftritt, bzw.

auch bei Läsionen, die auf Grund der sarkoiden oder tuberkuloiden Reaktionsform als Granulomatosis disciformis (MIESCHER) hätten bezeichnet werden können.

Trotz der auch noch in jüngster Zeit registrierten und veröffentlichten Nekrobiosis lipoidica-Fälle (vgl. ZABEL 1982; ZABEL et al. im Druck) sind viele Fragen im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild offengeblieben. Ungeklärt ist vor allem die Histo- und Pathogenese dieser Erkrankung, denn bisher war es nicht möglich fetszustellen, was primär vorliegt: die vaskulären entzündlichen oder die degenerativ bindegewebigen Veränderungen. Einen klärenden Beitrag hierzu sollen die elektronenoptischen Untersuchungen liefern.

2. Material und Methoden

Kasuistik

Im Rahmen der Zusammenarbeit zwischen der Hautklinik des Klinikums der Gesamthochschule Essen und dem Anatomischen Institut der Universität Düsseldorf wurden bisher mehr als 50 Nekrobiosis lipoidica-Fälle histologisch, histochemisch und elektronenoptisch untersucht (vgl.ZABEL und HETTWER 1981; ZABEL 1982; ZABEL et al. im Druck).
Für diese Arbeit wurden 5 charakteristische Patienten-Beispiele zu weiterführenden ultrastrukturellen Untersuchungen ausgewählt. Dabei handelte es sich um typisch lokalisierte Nekrobiosis lipoidica-Herde von je zwei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, sowie um einen Fall mit extrakruraler Lokalisation.
Nur von den zwei Patienten, die auch elektronenmikroskopisch umfangreicher dokumentiert wurden, sollen die Krankengeschichten aufgezeigt werden:

1. Brigitte B. (Pat.B.), geb. 1957

2.1.1 Anamnesen
Familien Anamnese: unauffällig
Eigene Anamnese:
Entwicklung der jetzigen Beschwerden: Die Pat.B. klagte seit 6 Monaten über bräunliche Verfärbungen am linken Unterschenkel und seit 2 - 3 Monaten über einen gleichen Herd an der rechten unteren Extremität.

2.2.1 Befunde

Haut:
Die Hautveränderungen der Pat.B. zeigten sich als bräunlich-rot, teilweise gelblich verfärbt, makulös und zentral etwas eingesunken.

Labor:
Elektrolyte, Kreatinin/Stickstoff, Cholesterin und Neutralfette, sowie der Blutzucker lagen bei der Pat.B. im Normbereich.
Immunologie: Herzantikörper = 1.

Spezial-Befunde:
Tuberkulintestung: 1 : 100.000 und
1 : 10.000 negativ
Röntgen: Thorax-Übersicht ergab eine ausgeprägte rechtskonvexe Skoliose der BWS. Kein Nachweis pulmonaler Infiltrate.

2.3.1 Diagnose

Der klinische Befund und die Probeexzision sprachen bei der Pat.B. für eine Nekrobiosis lipoidica granulomatosa bzw. für eine Granulomatosis disciformis chronica et progressiva.

2.4.1 Therapie

Bei der Pat.B. kam es zu keiner Therapieeinleitung, da im 2. Monat gravide.

2. Johanna L. (Pat.L.), geb. 1928

2.1.2 Anamnesen

Familien Anamnese: unauffällig, Mutter mit Hypertonie
Eigene Anamnes:
Krankheiten der Pat.L.: Masern, 1938 Leistenbruch rechts, 1950 Gelbsucht, 1979 Leistenhernie, 1968 Unterschenkelbruch rechts distal, Varikosis rechtsseitig. Konstitution dysplastisch, adipös.
Entwicklung der jetzigen Beschwerden: Vor 5 - 6 Jahren bemerkte die Patientin einen kleinen roten Fleck unterhalb des rechten Knies. Vor 2 Jahren kam es zur deutlich sichtbaren Vergrößerung dieses Herdes. Im Frühjahr 1979 sei noch ein Fleck am linken Unterschenkel hinzugekommen.

2.2.2 Befunde

Haut:
Bei stationärer Aufnahme der Pat.L. (12.7.1979) fanden sich im rechten praetibialen sowie im linken Wadenbereich linsen- bis kleinhandtellergroße, zentral eingesunkene, gelblich verfärbte, rot-gerandete, teleangiektasienreiche Herde, die teilweise in kleinen Arealen ulceriert und fibrinös belegt waren.

Labor:
BSG der Pat.L. 22/56 (25/52). Rotes Blutbild: unauffällig. Weißes Blutbild: Vermehrung der Leukozyten auf 12.700 (Leukozytose). Nüchternblutzucker, Blutzuckertageskurve, oraler Glukose-Toleranz-Test, Cholesterin,

Neutralfette, Elektrolyte, Transaminasen, LDH, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin, AST, Rheumafaktoren, Urinstatus, harnpflichtige Substanzen im Normbereich. Harnsäure erhöht mit 7,8 (8,0) mg%. Die routinemäßig durchgeführten klassischen Luesseroreaktionen waren nicht reaktiv.
Immunologie: IgG-, IgM-, IgD-AK weitgehend unauffällig. Gefäß-AK nicht nachweisbar.

Spezial-Befunde:
Tuberkulintestung: 1 : 10.000 stark positiv
Röntgen: Unterschenkel in zwei Ebenen ergab keine ossären Veränderungen. Zahn-, Kiefer- und HNO-klinisches Konsil: Verdacht auf subfaciale chronische Veneninsuffizienz.
Phlebographie: keine Darstellung der Vena saphena magna links.
Kapillarmikroskopie: o.B.
Histologie: typisches Bild einer Nekrobiosis lipoidica.

2.3.2 Diagnose
ergab bei der Pat.L. eine Nekrobiosis lipoidica beider Unterschenkel, chronisch venöse Insuffizienz beidseits, Hyperurikämie und Adipositas.

2.4.2 Therapie
a) Lokal im Bereich der Ulcera mit epithelisations- und granulationsfördernden Externa,
im restlichen Herdbereich vorübergehend mit kortikoidhaltigen Externa

b) Druckverband der Unterschenkel mit
Dauerbinden.

Bei Entlassung der Pat.L. (1.8.1979) hatten sich die Ulcera deutlich verkleinert und waren flacher geworden. Die Restherde waren weitgehend unverändert.

2.5 Aufarbeitung der PE für die Elektronenmikroskopie

Den Patienten entnahmen wir das Exzisionsmaterial aus dem Herdzentrum. Die Fixierung der kleinen Hautstückchen erfolgte sofort nach Entnahme, noch im OP-Saal, in 3 %igem 0,1 M Cacodylat gepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,4) für mehrere Stunden bei 4° C. Die Nachfixierung geschah in 2 %iger OsO_4, gepuffert mit 0,1 M Cacodylat (pH 7,4) für 2 h bei 4° C. Der OsO_4-Überschuß wurde mehrmals mit 0,15 M Cacodylatpuffer (pH 7,4) bei 4° C ausgewaschen. Anschließende Entwässerung in Äthanol (30 %ig bis 100 %ig je 1 Stunde lang bei ansteigender Konzentration), wobei wir dem 70 %igen Äthanol Uranylacetat (1 g/100 ml) und Phosphorwolframsäure (1 g/100 ml) zusetzten. Danach verblieben die Proben 3 x 20 min in Toluol und wurden anschließend in Epongemisch 812 eingebettet.

Zur Orientierung fertigten wir in allen Fällen Semidünnschnitte (1 bis 2 µ) an und färbten diese mit Toluidinblau (s.S. 21 und S. 25).

Die Herstellung der Ultradünnschnitte erfolgte mit dem Ultrotome III der Fa. LKB, die Beurteilung der Schnitt-Präparate mit dem Zeiss EM 9.

3. Ergebnisse

3.1 Die Übersichtsaufnahme (Abb. 1; Pat.B.) zeigt einen Ausschnitt aus dem Stratum reticulare mit Übergang in einen (peripheren) Nekrobiosis lipoidica-Herd (Entzündungswall = entzündliche Zellreaktion). In der oberen Hälfte des Bildes ist ein normaler d.h. ein noch nicht entzündlich infiltrierter Corium-Bereich (1) zu erkennen. In einem schmalen Entzündungsrandbereich (2) bilden sich die elastischen und kollagenen Fasern strukturell um und werden anschließend aufgelöst. In der darauffolgenden breiteren Entzündungszone (3) sind Fasern teilweise nur noch um die Gefäße und Nerven (Abb. 1 u. 3) erhalten. Die Gefäße selbst erscheinen in ihren Lumina eingeengt oder gänzlich verschlossen (vgl. Abb. 24).
Im Infiltrat sind vor allem Lymphozyten mit ihrem osmiophilen Zellkern vermehrt anzutreffen. Häufig sind lysosomenreiche Histiozyten, aber auch Histiozyten ohne auffallenden Zellinhalt, mit ihren charakteristisch gelappten bzw. zerklüfteten Zellkernen zu beobachten. Auch Plasmazellen mit ihrem ER-reichen Cytoplasma sind in größerer Zahl sichtbar (Abb. 2). Um die kleineren Gefäße sind vereinzelt Mastzellen mit stark osmiophilen (reifen) Granula gruppiert (Abb. 2, 25). Dagegen zeigen die in dieser Entzündungszone verlaufenden Nerven (Abb.3) eine gleichmäßige Anordnung ihrer kollagenen Fasern

im Endoneurium (Abb. 3a). Die in diesem feinfaserigen lockeren Bindegewebe verlaufenden Kapillaren sind morphologisch unverändert. Vereinzelt beinhalten die Fibrozyten wenige (primäre) Lysosomen. An den marklosen Nervenfasern lassen sich ultrastrukturell kein pathomorphologischen Veränderungen feststellen. Ein Teil der bemarkten Axone erscheint in seinen Myelinscheiden merkwürdig aufgelockert durch Infiltration cytoplasmatischer Anteile der Schwannschen-Zelle (Schmidt-Lantermann-Inzisur ?). Die regelmäßige Anordnung der Lipoid-Protein-Lamellen der Markscheiden ist jedoch erhalten (Abb. 3a). Zum zentralen Nekrobiosis lipoidica-Herd (= Nekrosezone, 4 in Abb. 1) hin werden zunächst die Membranen der (einzelnen) Zellen abgebaut, es kommt zur Durchmischung ihrer Zellinhalte, mit teils dichten Ansammlungen intakter, teils aber aufgebrochener Lysosomen. Myelinfiguren werden sichtbar. Die Zellkerne bleiben aber zunächst noch erhalten. Am Ende dieses Auflösungsprozesses verschwinden die Kerne über Pyknose ebenfalls, übrig bleibt eine recht "homogen" erscheinende Masse von Zelltrümmern.

3.2 In einer breiten Entzündungszone (Zone 2 u. 3) sich langsam verändernder kollagener Fasern (Abb. 4; Pat. L.) vollzieht sich zwischen entzündlichem Zellinfiltrat die Faserauflösung entweder

über eine Schwellung (5b,c) mit schwindender Kontrastierbarkeit der Einzelfasern (5 c) bis zu ihrer vollständigen Verquellung (5b, c, d) oder über den direkten Zerfall in kleinere bis kleinste Bruchstücke (Abb. 6, 7). Dies trifft ebenfalls für die elastischen Fasern zu (Abb. 8). Offensichtlich geht diesen Abbauprozessen ein verändertes (funktionelles) Verhalten verschiedener Zelltypen einher:

Die Fibrozyten (-blasten) erscheinen in der Entzündungszone spindel- bis lanzettförmig verlängert (Abb. 9) mit einstrahlenden "zytoplasmatischen Verdichtungen" (Abb. 9, 9a). Vermutlich handelt es sich um noch verbliebene restliche synthetisierte und kondensierte Substanzen (Prokollagen). Meist ist das Zellinnere dieser Fortsätze bzw. der Zellleiber anderer Fibrozyten "sackartig" vorgewölbt (Abb. 6) und ihr zytoplasmatischer Inhalt vakuolig angeschwollen (Abb.10). Fibrozyten mit extrazellulär ihrer Zellmembran angelagerten amorphen Substanzen enthalten wenig ER. Sie zeigen innen, der Zellmembran anliegend, viele kleinere Vesikel, die z.T. in die Membranen assoziiert sind und sich zum extrazellulären Raum hin öffnen (= Exozytose)(Abb. 7, 11, 11a). Ihre innere Kernmembran erscheint durch Anlagerung von osmiophilem Material verdickt, Kernporen sind nicht mehr zu erkennen (Abb. 11, 11a). Unmittelbar am Übergang in den eigentlichen Nekrobiosis lipoidica-Herd (Zone 4, Abb. 4) schwellen die Mitochondrien aller Zelltypen,

insbesondere auch der Fibrozyten, erheblich an und verlieren ihre Cristae-Anordnung, das ER ist vakuolenartig erweitert (Abb. 12, 12a). Kleinere und größere intrazelluläre Fetttropfen werden gebildet (Abb.12a). Vermehrt andere, jedoch freie, Zelltypen lassen sich in den peripheren N.l.-Herden erkennen. Zum einen sind es Zellen, die mit Fibrozyten immer dicht vergesellschaftet sind (Abb. 13, 14): Auffällige Merkmale sind die stark geschwollenen und zum Teil leeren Mitochondrien, das erweiterte ER und der Reichtum an (primären) Lysosomen. Für den einen Zelltyp ist ein runder stark osmiophiler Zellkern (vermehrt Heterochromatin oder gar pyknotisch, Abb. 13), für den anderen ein mehr ovaler "chromatinarmer" Zellkern (Abb. 14) charakteristisch. Beiden Typen ist gemeinsam, daß ihre Anlagerung an zerfallende (elastische und kollagene) Fasern einen intakten Zellmembranabschluß an solchen Stellen aufhebt (nicht zu erkennen ist). Zum anderen sind Zellen mit dünnen Fortsätzen und vielen unregelmäßig strukturierten Mitochondrien (= Makrophagen) (Abb. 15) und Zellen mit vielen größeren elektronendichten (primären) Lysosomen (= Mastzellen)(Abb. 16) anzutreffen. Letztlich sind ER-reiche Plasmazellen (Abb. 17) darstellbar, deren Mitochondrien ebenfalls geschwollen sind, aber nicht leer erscheinen, sondern stark osmiophile, myelinisierte Gebilde beinhalten. Überdies lassen sich in ihrem Cytoplasma vermehrt kleinere Lysosomen beobachten. Im Herdbereich sind

neben den Zelltrümmern nekrotischer Zellen, ihre pyknotischen Zellkerne als osmiophile längliche Gebilde zu beobachten (Abb. 18). Rege Lysosomentätigkeit führt zur Auflösung der Mitochondrien (Abb. 4,19) und anderer Zellorganellen mit Bildung von vielen kleineren bis mittelgroßen Myelin-Körpern (Abb. 20).
Die mikroangiopathischen Veränderungen betreffen offensichtlich nur den arteriellen Teil des Gefäßsystems. Es kommt zu Endothelverdickungen durch Mitochondrienschwellung oder durch Weitstellung des ER sowie durch Vakuolenbildung an der Basis der Endothelzellen (Abb. 4, 21). Am apikalen Zellpol (zum Gefäßlumen hin) schnürt die Endotheloberfläche viele kleinere Zytoplasma-Partikel ab (Abb. 21). Die Basallamina ist aufgequollen und durch Substanzeinlagerungen oft recht mächtig (Abb. 4, 22). In Gefäßwänden mit verdickter Basallamina (Abb. 4) zeigen die glatten Muskelzellen (Abb. 22) ebenfalls ein eigenartiges Verhalten, indem sie, wie die Fibrozyten, eine lanzettförmige oft bizarre Gestalt annehmen, ihre ringartige Anordnung um das Endothel aufgeben und sich aus dem Zellverband sogar herauslösen. Dann werden die Gefäßlumina von dem sie noch geschlossenen Endothelzellverband eingeengt bzw. abgeschnürt. Vermutlich wird dieser Vorgang durch die (jetzt) mächtige Basallamina und deren eingelagerten Faserelementen herbeigeführt. Um die kleineren Gefäße (im Patienten Fall B.) herum sind meist

kontrastarme Zellen mit wenigen Zellorganellen und ovalem chromatinarmem Zellkern (Zellen vom intermediär Typ) gelagert (Abb. 4). Die Venulen weisen diese Veränderungen nicht (Abb. 23) auf.

Abkürzungen in den Abbildungen

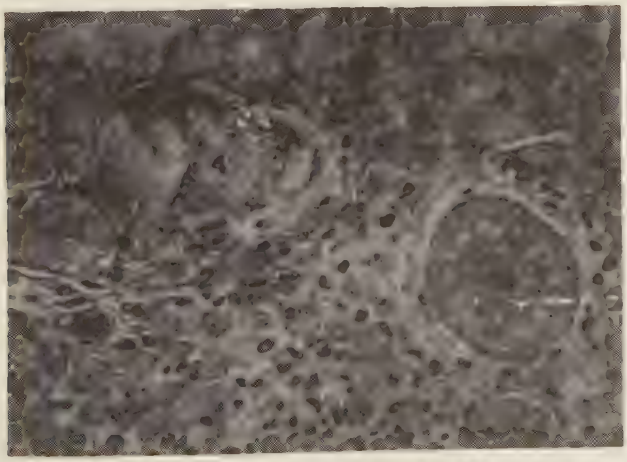
Nomenklatur in Anlehnung an BREATHNACH 1971

A	-	Axon
aM	-	amorphes Material
BL	-	Basallamina
eF	-	elastische Faser
eLi	-	extrazelluläres Lipid
En	-	Endoneurium
End	-	Endothel
ER	-	Endoplasmatisches Reticulum
eS	-	ekkrine Schweißdrüse
EV	-	Exocytosevesikel
F	-	Fibrozyt
Fb	-	Fibroblast
G	-	Gefäß
GL	-	Gefäßlumen
gM	-	glatte Muskelzelle
H	-	Histiozyt
iLi	-	intrazelluläre Fetttropfen
KF	-	kollagene Fasern
L	-	Lymphozyt
Ly	-	Lysosom
M	-	Mastzelle
Ma	-	Makrophage
Mi	-	Mitochondrium
mN	-	myelinisierter Nerv
MR	-	Myelin-Restkörper
N	-	Nucleus
nN	-	nicht myelinisierter Nerv
P	-	Plasmazelle
Pe	-	Perizyt
Pn	-	Perineurium
SL	-	Schmidt-Lantermann
Sz	-	Schwannsche Zelle

1	-	Stratum reticulare, gesunde Zone
2	-	Entzündungsrandzone
3	-	Entzündungszone
4	-	Nekrosezone

Herdlokalisation und Semidünnschnitt

Pat. B., Nekrobiosis lipoidica, linker Unterschenkel an der äußeren Wade.



Pat. B., Anschnitt eines Nekrobiosis lipoidica-Herdes im Corium mit Entzündungszone und kleinerem nekrotischen Areal.
Semidünnschnitt, Toluidinblau; 320 x.
Aus diesem Herd-Bereich wurden die Ultradünnschnitte für die elektronenoptischen Aufnahmen angefertigt.

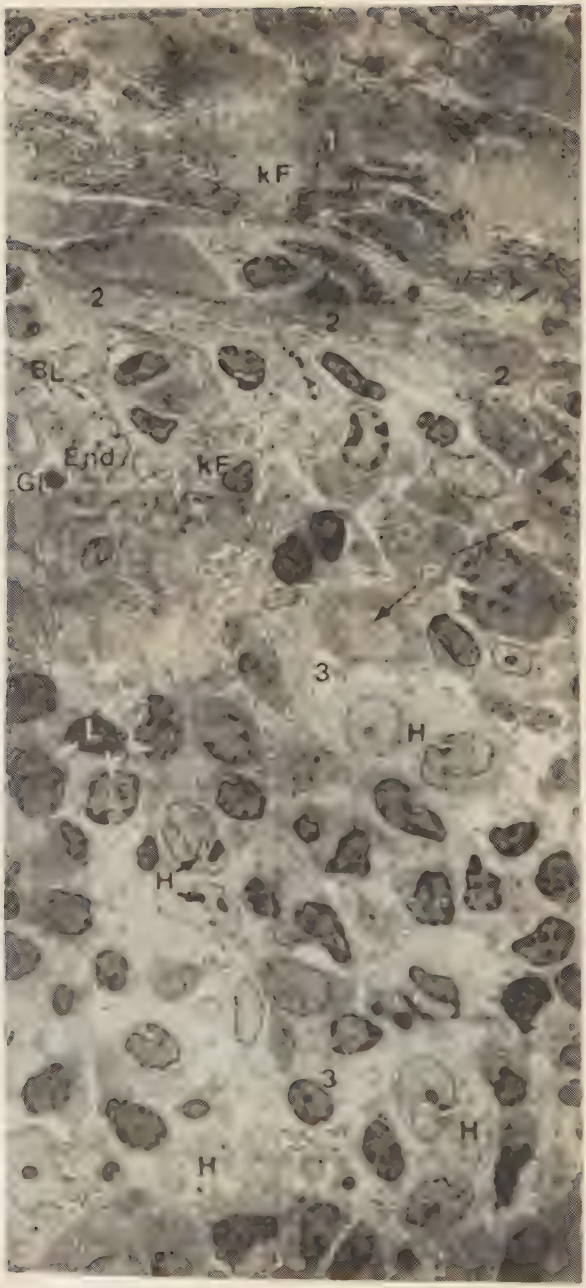


Abb. 1
Bildfortsetzung und
Text s. nächste Seite

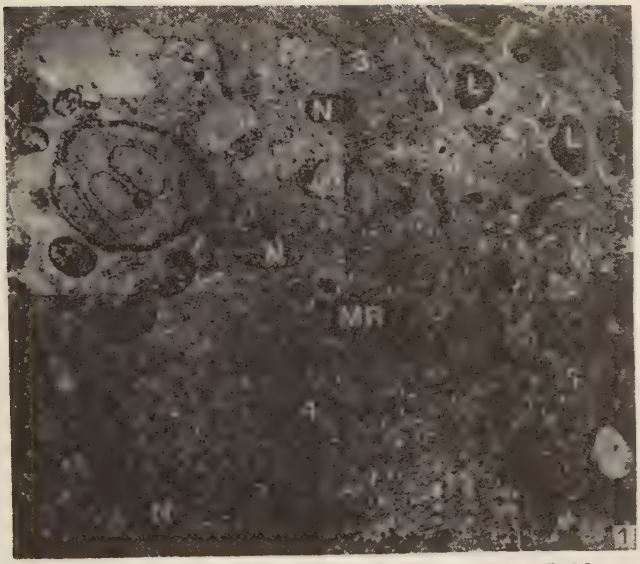


Abb. 1: Pat. B., Stratum reticulare mit wenigen Zellen und regelrechter Anordnung der kollagenen Fasern; Entzündungszone ohne Fasern, reich an Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten; Nekrosezone mit zerfallenden Zellen, freien Zellkernen und Zelltrümmern. 2000 x.

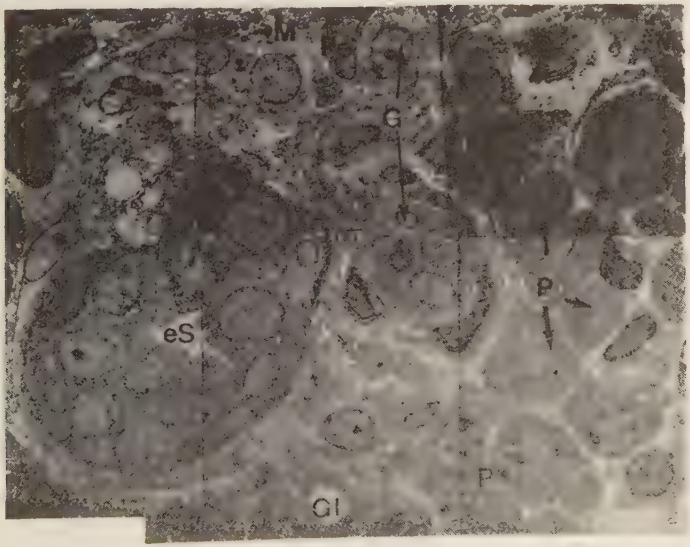


Abb. 2: Pat. B., Stratum reticulare, Entzündungszone, (Ausführungsgang einer) Schweißdrüse, mehrere kleine Gefäße und viele Plasmazellen. 2000 x.

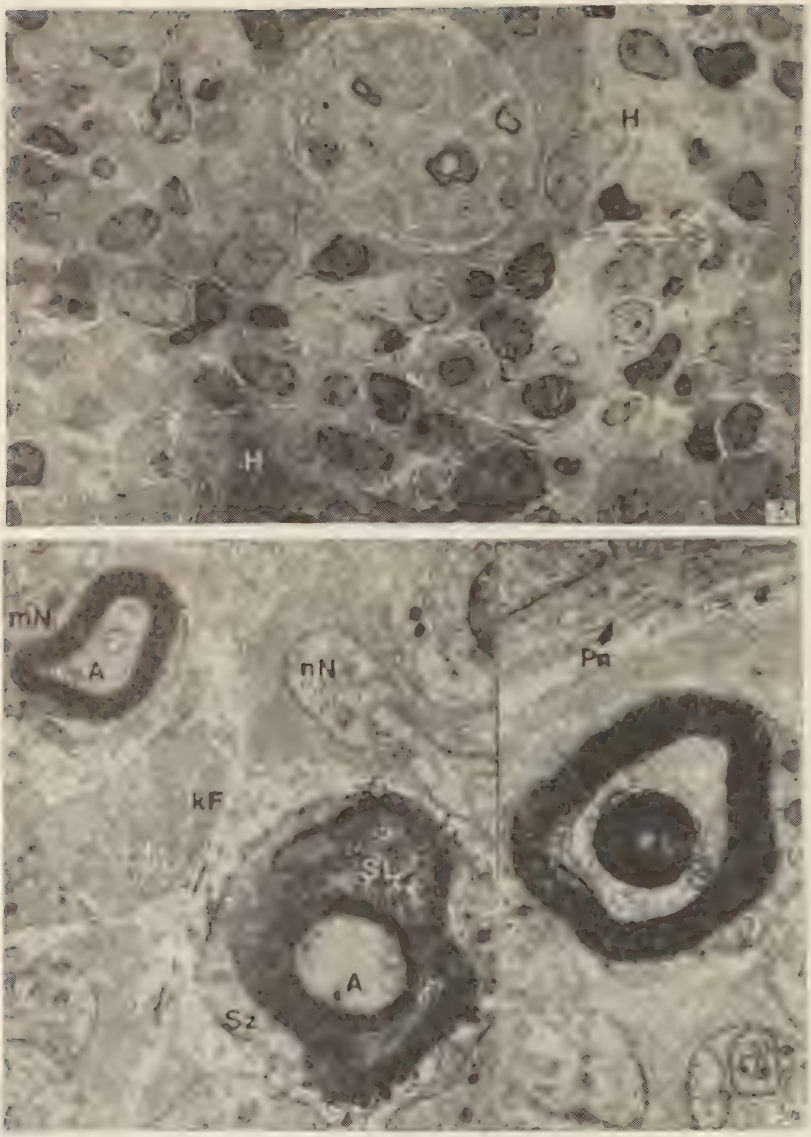
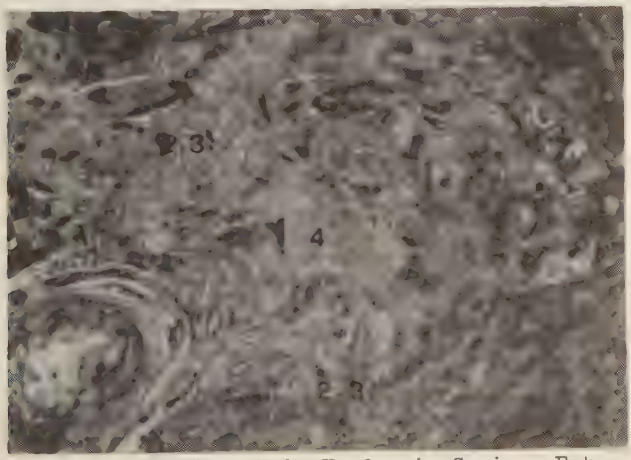


Abb. 3: Pat. B., Stratum reticulare, Entzündungszone, Anschnitt eines Nerven. 3a und 3b zeigen Ausschnitte dieses Nerven mit unbeschädigten kollagenen Fasern (Endoneurium) und regelmäßiger Anordnung der Lipoprotein-Lamellen der Markscheiden. 2000 x, a) und b) 15000 x.

Herdlokalisation und Semidünnschnitt

Pat. L., Nekrobiosis lipoidica, linkes Bein an der äußeren Wade.



Pat. L., Anschnitt eines N.l.-Herdes im Corium, Entzündungszone mit wenigen Entzündungszellen, Faserbruchstücke und kleinerem Nekrose-Areal, Semidünnschnitt, Toluidinblau; 320 x.
Aus diesem Herd-Bereich wurden die Ultradünnschnitte für die elektronenoptischen Aufnahmen angefertigt.

Abb. 4: Pat. L., Stratum reticulare, Entzündungszone mit verquollenen kollagenen Fasern, vereinzelten spindelförmigen Fibrozyten, vielen Histiozyten und Plasmazellen, einer Arteriole mit verdickter Basallamina; Nekrosebereich mit pyknotischen Zellkernen und Zelltrümmern. 2000 x.

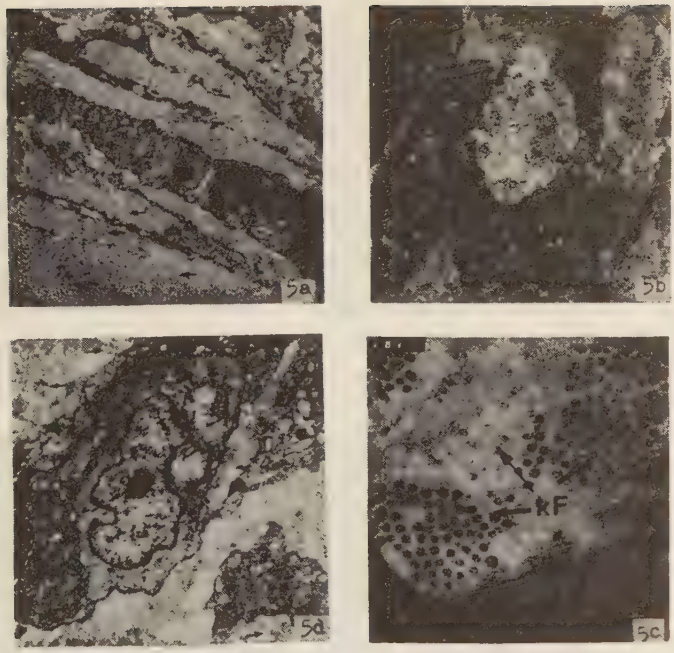


Abb. 5: Pat. L., Stratum reticulare mit Fibrozyten und noch regelmäßiger Anordnung der kollagenen Fasern, jedoch teilweise schon schrumpfend (5a), periphere Herdbereiche mit schrumpfenden und verquollenen kollagenen Fasern (5b und c) bzw. mit nur wenigen einzeln darstellbaren Fasern (5d). a) 5000, b) 7500, c) 27000, d) 7500 x.

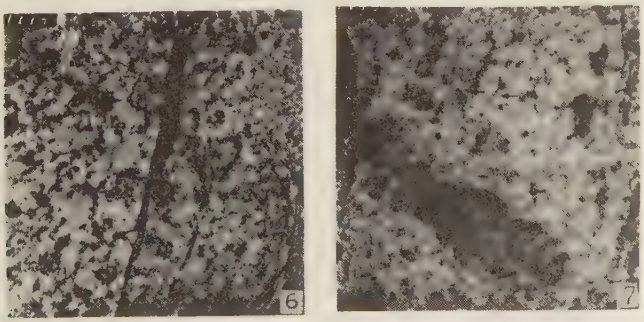
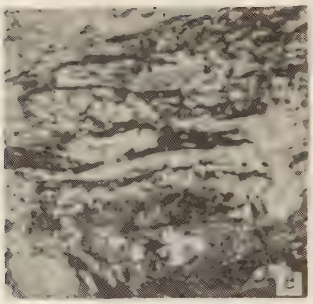


Abb. 6 und 7: Pat. L., Stratum reticulare mit Fibrozyten in deren Umgebung geschrumfpte kollagene Fasern in kleineren Stücken fraktioniert liegen. 7500 x



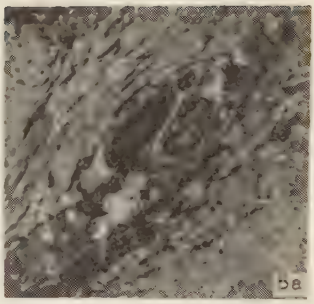
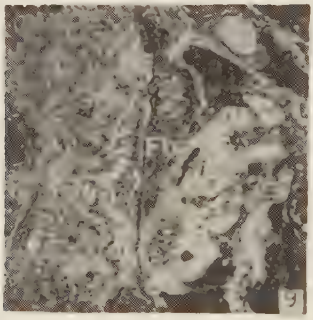


Abb. 8: Pat.L.,Stratum reticulare, Zerfall der elastischen Fasern bei intakten kollagenen Fasern. Die Fibrozyten zeigen vakuolige membranlose Aufhellungen in ihrem Zytoplasma. 5000 x.



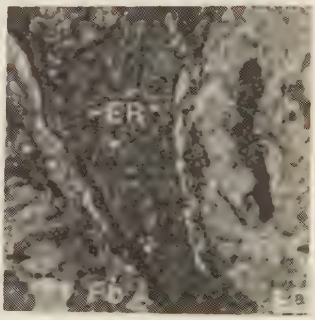
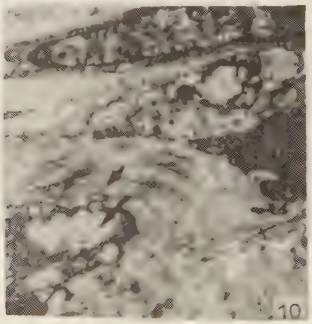


Abb. 9: Pat. L., Stratum reticulare, Fibrozyt mit lanzettförmiger Gestalt im peripheren Herdbereich zerstörter kollagener Fasern. Anhäufung osmiophilen Materials intrazellulär an einer Seite dieses Fibrozyten.
a) 2000 x, b) 7500 x.



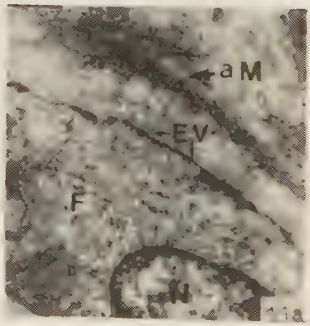


Abb. 10: Pat. L., Stratum reticulare, vakuolig aufgequollene Fibrozyten (vgl. 8) mit Zellleibausbuchtungen (vgl. 9b). 7500 x.

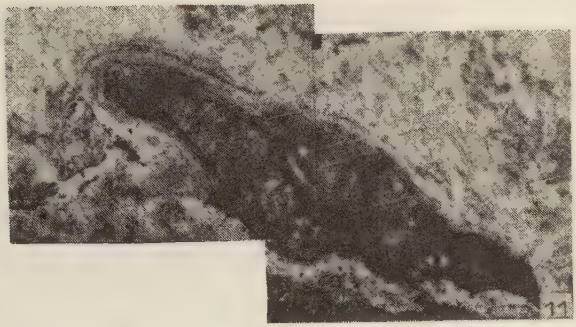
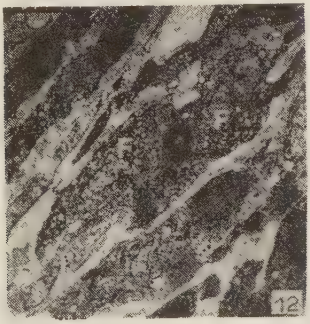


Abb. 11: Pat. L., Stratum reticulare, Fibrozyt im Bereich zerstörter Fasern mit extrazellulär vorgelagertem elektronendichten Material. Der Zellinhalt ist arm an ER, viele kleinere Vesikel sind sichtbar, die der Zellmembran intrazellulär angelagert sein können und nach extrazellular offen erscheinen (11a, Pfeil). 7500 x, a) 27000 x.



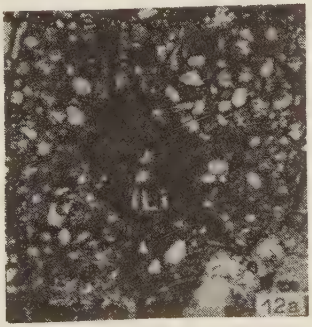
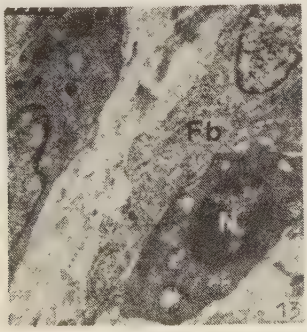
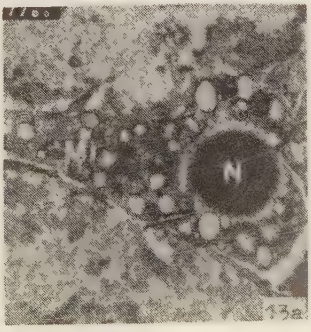
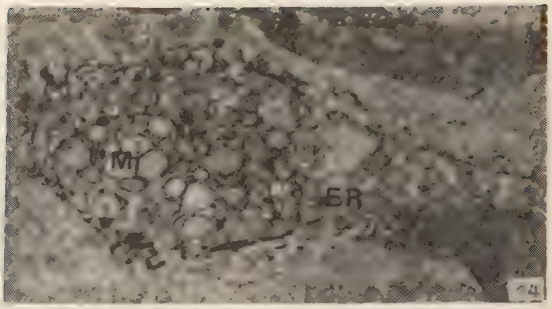
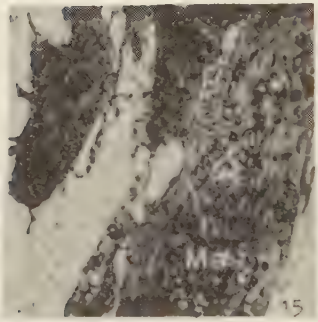


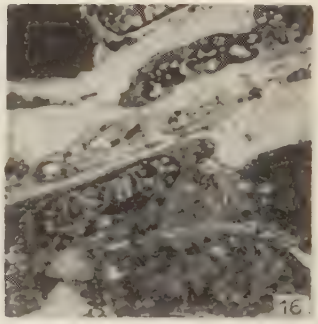
Abb. 12: Pat. L., Stratum reticulare, Fibrozyten in der Nähe des Nekrosebereiches mit geschwollenen, z.T. leeren Mitochondrien, stark erweitertem ER sowie kleineren und größeren Fetttröpfchen (12a). 2000 x, a) 7500 x.











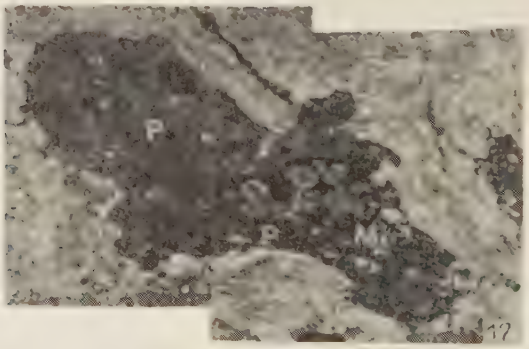
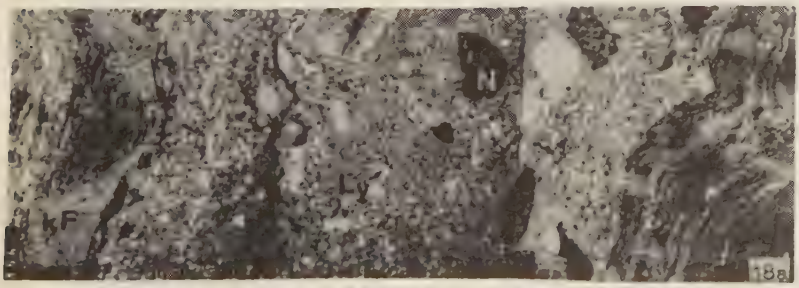
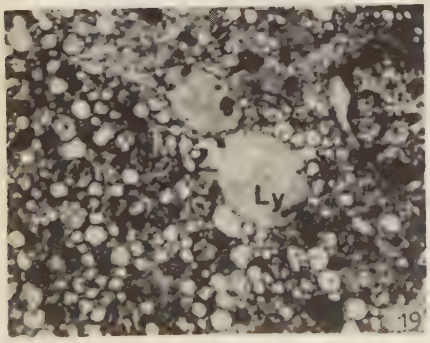


Abb. 13 - 17: Pat. L., Stratum reticulare, freie Zellen der Entzündungszone mit erweiterten Mitochondrien und vakuoligem ER, stark heterochromatinisierten Zellkernen (13). Zelle (14) mit extrazellulär angelagertem bruchstückartigen, elektronendichtem Material, Zellen mit vielen Mitochondrien und Einschlüssen (15; Makrophagen), elektronendichteren Vesikeln (16, Mastzelle) und ER-reichem Zytoplasma mit destruierten Mitochondrien (17, Plasmazellen). 13) 7500, 14) 7500, 15) 5000, 16) 5000, 17) 5000 x.





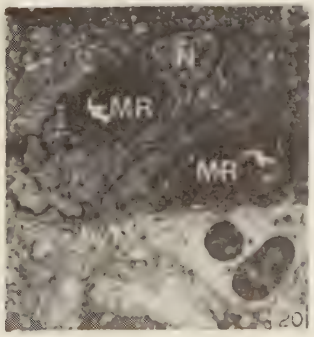
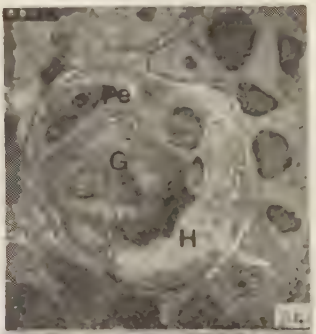
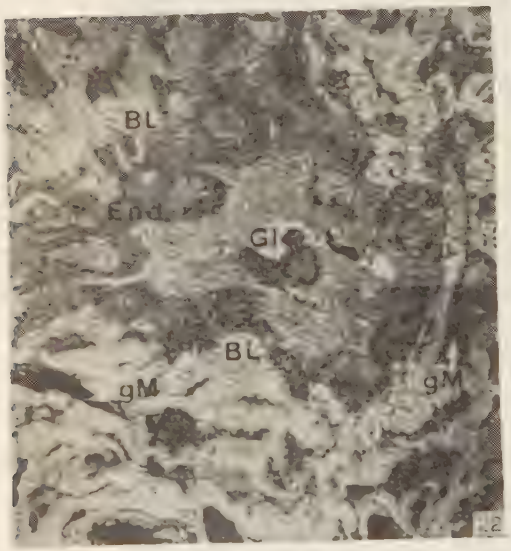


Abb. 18 - 20: Pat. L., Stratum reticulare, Nekrose-Bereich mit nekrotischen Zellen, freien geschrumpften Zellkernen, vielen primären Lysosomen (Pfeil) und Zelltrümmern (19) mit Myelin-Restkörpern (20).
18) 2000 x, 19) 10000 x, 20) 5000 x.





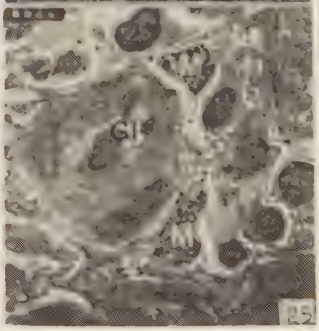


Abb. 21 - 23: Pat. L., Stratum reticulare, Arteriole (21) mit weit in das Lumen vorspringenden Endothelzellen, deren apikale Membranen rege Exocytose zeigen. Die Zellbasis beinhaltet Vakuolen und sitzt einer dicken Basallamina auf. Die (glatten) Muskelzellen haben teilweise ihren Zellverband aufgegeben (21) oder sind aus dem Gefäßzusammenhang ganz herausgelöst (22) und sind deshalb kaum als solche mehr zu erkennen. Eine dicke Basallamina mit eingelagerten Faserelementen umgibt das Endothel. 21) 3000 x, 22) 2000 x.

Abb. 23 stellt (vermutlich) eine Venule mit flachem Endothel und weitem Lumen dar. 2000 x.

Abb. 24 - 25: Pat. B., Stratum reticulare, Arteriolen (mit inkomplettem glatten Muskelzellring = Metarteriole) und die sie umgebenden Entzündungszellen (24 mit großem hellen Histiozyten, 25 mit mehreren Mastzellen). 24) 2000 x, 25) 2000 x.

4. Diskussion

An den elektronenoptisch untersuchten und dokumentierten (zwei) Fällen lassen sich zunächst einige Unterschiede feststellen:
Im Patienten-Fall B. siedeln sich zwischen dem N.l.-Herd (Nekrosezone = 4) und den nicht zellulär infiltrierten (noch gesunden) Coriumbereichen verschiedenartige Entzündungszellen als breiter Saum (Entzündungszone = 3) an. Kollagene und elastische Fasern sind in diesem zellreichen Entzündungssaum nicht mehr zu beobachten. Die Zone (Entzündungsrandzone = 2) funktionell veränderter Fibrozyten, fraktionierter, um- und abzubauender Fasern mit Infiltration von Entzündungszellen bleibt äußerst schmal. Anders verhalten sich sowohl die zellulären als auch die faserigen Elemente um die Nekrosezone im (Patienten-) Fall L. Hier durchwandern die Entzündungszelltypen das Coriumgewebe weniger massiv, d.h. es bildet sich kein typisch (nur) zellreicher Entzündungswall heraus. Die freien (Entzündungs-) Zellen lagern sich hier meist eng an Fibrozyten. Es hat den Anschein, daß ihrer strukturellen Schädigung zunächst ein funktionell verändertes Verhalten vorausgeht, welches durch die freien lysosomenreichen Zellen mit induziert und dadurch den Fibrozyten-Zerfall noch beschleunigt.
Hinsichtlich der (kleineren) Gefäße sind in beiden

Patienten-Beispielen ebenfalls Unterschiede ersichtlich: Im Fall B. sind Gefäße noch unmittelbar am Herdrand ohne Strukturveränderungen darstellbar. Auch im breiten Entzündungswall bleiben die Gefäße erhalten, die bis auf wenige, keine morphologischen Umbauten erkennen lassen. Nur bei einigen jedoch ist die Basallamina verdickt. Um die meisten Gefäße und Nerven hält sich (noch) ein Ring faserartigen Materials. Im Endoneurium der Nerven zeigen die kollagenen Fasern "normale Strukturierung" mit einheitlichem Durchmesser, weil offensichtlich keine funktionellen Störungen mit nachfolgenden strukturellen Schäden der nerveneigenen Kapillaren vorliegen. Dagegen konnten im (Patienten-)Fall L. niemals Gefäße im unmittelbaren Randbereich der Nekrose (-zone) beobachtet werden. In der infiltrativen Übergangszone sind Gefäße selten darstellbar da sie bereits in Auflösung begriffen sind. Meistens war das Gefäßlumen durch Endothelverdickung eingeengt und die Basallamina kräftig entwickelt.

Auf Grund der Ultrastruktur der nekrobiotischen Herde der noch jungen Pat. B., ihres kurzen Krankheitsverlaufs und einem nicht diagnostizierten Diabetes mellitus auch bei der Pat. L., gelangt man zu dem Schluß, daß ein Diabetes als Ursache für Gefäßveränderungen ausscheidet und morphologische Veränderungen ursächlich nicht den pathologischen Haut-

Erscheinungen vorausgehen müssen. Es ist deshalb den Ausführungen von GOTTRON (1938) zuzustimmen, daß eine diabetische Stoffwechsellage mit entsprechenden Mikroangiopathien für die Pathogenese der N.l. keine Rolle spielt. Vielmehr bildet sich auf Grund der pathomorphologischen Unterschiede der Gefäßveränderungen in den gewählten Patienten-Beispielen die Auffassung, daß Gefäßstörungen zunächst mehr funktioneller Art (vgl. BOLDT 1939) vorliegen; die vasomotorisch (GOTTRON 1938), kardiogen (BOLDT 1939), (end-)angiitisch (KNOTH und FÜLLER 1955), toxisch (z.B. Arzneimittel) oder durch Stase (BOLDT 1939; LAYMAN und FISHER 1949) bedingt sein könnten, diese zu lokalen Durchblutungsstörungen (GANS u. STEIGLEDER 1955; KNOTH und FÜLLER 1955; HEITE und SCHARWANKA 1959) führen und so Membran- und Endothelschädigungen hervorrufen können (KNOTH und FÜLLER 1955). Die auffällige Schwellung der Mitochondrien, insbesondere die der Fibrozyten, ist aus der örtlichen Gewebsischämie (vgl. BÜCHNER 1957) abzuleiten. Mitochondrienschwellung oder sogar ihre Destruktion führt zu verminderter oxydativer Kapazität, gefolgt von Störungen hauptsächlich im Kohlenhydratstoffwechsel. Dabei kommt es partiell zu einer diabetesähnlichen Stoffwechselsituation (vgl. FUNK 1965) und, über längere Zeit anhaltend, zu den beobachteten Mikroangiopathien (vgl. MILNE 1972). Entsprechende histochemische (HARE 1955; ROLLINS und WINKELMANN 1960;

WOOD und BEERMAN 1960; BAUER et al. 1964; BLINKEY 1965; GRAY et al. 1965; DEGOS 1967; CAULET et al. 1971; WILSON JONES 1971; ZABEL und HETTWER 1981) und elektronenoptische (KOBAYASI et al. 1974) Befunde bestätigen lokale Anhäufungen kohlenhydrathaltiger Substanzen.

Damit sind im Falle der noch jungen Patientin B. funktionelle Störungen der Gefäßwand maßgeblich verantwortlich für die ischämisch bedingten Strukturveränderungen der Mitochondrien (aller Corium-Zellen), während im Falle der älteren Patientin L. über Jahre hinweg auftretende strukturelle Umbauten, insbesondere Wandverdickungen (vgl. STEIGLEDER 1964; KORTING und NÜRNBERGER 1966) der Gefäße (mit Grundsubstanz- und Bindegewebszunahme; vgl. CAULET et al. 1971; KOBAYASI et al. 1974) im Vordergrund stehen, die eine Mangelversorgung des umliegenden Gewebes bedingen (GÖTZ 1956) und langsam zu Stoffwechseländerungen der Coriumzellen führen. Die mobilen (Corium-) Zellen lagern sich dabei zunächst vermehrt und eng um die Gefäße herum an.

Dem Fettnachweis und der Qualität der Lipideinlagerungen bei der N.l. kommt einerseits für deren Diagnose große Bedeutung zu (OPPENHEIM 1932), denn die Lipidablagerung wird oft als differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung gegen andere granulomatöse Erkrankungen herangezogen (GANS und STEIGLEDER (1955). Von den vorliegenden Ultrastrukturbefunden

ausgehend werden in Fibrozyten mit vergrößerten, z.T. umstrukturierten Mitochondrien, also in Zellen am Rande der Nekrosezone, vor allem Lipide in Form von runden kleineren bis größeren Tröpfchen intrazellulär gebildet (vgl. GANS und STEIGLEDER 1955; UGO 1963). Es handelt sich hierbei um Neutralfette (vgl. ZIPROWSKI und SOHAR 1966; DEGOS 1967), die nach Zerfall der Fibrozyten dann extrazellulär zu finden sind, teilweise aber auch vorher schon aus dem intrazellulären Raum nach extrazellulär abgegeben werden (vgl. URBACH 1932; HILDEBRAND et al. 1940; LEVER 1958; vgl. BRAUN-FALCO 1961). Weniger in Fibrozyten, vermehrt dagegen in freien Zellen, wie Makrophagen (= Histiozyten) und Plasmazellen, kommt es zur Bildung von myelinartigen Strukturen, Abbauprodukten von Zellorganellen durch die in diesen Zellen in erhöhter Anzahl anzutreffenden (neu gebildeten) Lysosomen. Dieser Abbauprozess wird durch lytische Enzyme der eröffneten Lysosomen in der Nekrosezone, d.h. dem Bereich der Zelltrümmer beschleunigt fortgesetzt. Die zurückbleibenden Restkörper (größere und kleinere, eng gepackte und deshalb elektronendichte Myelinprodukte) bestehen zum größten Teil aus Phospholipiden (vgl. ZIPRKOWSKI und SOHAR 1966; DEGOS 1967; vgl. CAULET et al. 1971). Andererseits können aber insbesondere auch Lipidablagerungen in Form von Neutralfetten fehlen (WORINGER 195 0; HARE 1951; vgl. GANS und STEIGLEDER 1955; DEGOS 1967) und zwar vermutlich immer dann,

wenn die funktionelle Kapazität der intakten oder nur zum Teil geschädigten Mitochondrien noch ausreicht (denn bei zu starker Einschränkung der Mitochondrienaktivität könnten die nicht mehr intramitochondrial verbrennbaren Kohlenhydrate auch über den zytoplasmatischen Pentosephosphatzyklus direkt oxydiert werden und das dabei anfallende $NADPH_2$ dann die Fettsäuresynthese stimulieren) oder wenn die Bildung des Nekroseherdes relativ schnell verläuft und den Zellen bis zu ihrem Zerfall nicht genügend Zeit (weil schon zu weit geschädigt) zur Fettsynthese verbleibt.

Zusammenfassend kann zur Pathogenese der N.l. festgestellt werden, daß (offensichtlich) ursächlich viele (funktionelle und biochemische) Prozesse beteiligt sein können; sie alle führen zu (Diffusions-) Störungen der Gefäßwand mit nachfolgender Gewebsischämie und (Substrat-) Mangelversorgung, zu deren (Struktur-) Schädigung und schließlich zur Zerstörung der Coriumzellen.

5. Zusammenfassung

Es wurden typische Nekrobiosis lipoidica-Herde von 5 Patienten, davon 2 mit einem Diabetes mellitus, elektronenoptisch untersucht.

Für die ausführliche elektronenoptische Dokumentation wurden eine jüngere (Pat. B.) und eine ältere (Pat.L.) Patientin ohne einen Diabetes ausgewählt. Beide Fälle unterscheiden sich zwar hinsichtlich der Ultrastruktur der N.l., führten aber zu folgenden gemeinsamen Ergebnissen:

I Fasern:

Die strukturellen Veränderungen der kollagenen Fasern in der Peripherie des N.l.-Herdes geschehen (offensichtlich) auf zwei verschiedenen Wegen:

1. Quellung der einzelnen Mikrofibrille mit Abnahme ihrer osmiophilen Kontrastierbarkeit und zwar soweit, bis die einzelnen Fibrillen der Fasern voneinander nicht mehr identifiziert werden können.
2. Fragmentierung der einzelnen Mikrofibrillen zu kleineren Bruchstücken mit nachfolgendem völligem Zerfall in kleinste Polypeptidketten. Die elastischen Fasern werden zu kleineren elektronendichten Stücken zerlegt.

II Gefäßreaktionen:

1. zeigt sich eine Endothelproliferation insbesondere der kleineren Gefäße (Arteriolen, Venolen und Capillaren) mit Lumeneinengung bis zum völligen Ver-

schluß. Auffällig ist oft eine verdickte Basalmembran.

2. Im Herdbereich ist eine Auflösung der Integrität der Gefäßwand durch zellige Infiltration vor allem lysosomenreicher Histiocyten, Riesenzellen und Mastzellen zwischen den glatten Muskelzellen erkennbar.

III Zellreaktionen:

1. Im peripheren Herdbereich kommt es in den Fibrocyten zur Schwellung der Mitochondrien mit deren späteren Destruktion.
2. Zellkernzerklüftung, teilweise mit Pyknosen und Zerfall der Zellmembranen führt zur Anhäufung von Zelltrümmern im Zentrum des Herdes.
3. Es bildet sich ein Entzündungsring aus (insbesondere) Plasmazellen, Histiocyten, wenigen Mastzellen und vereinzelten Riesenzellen.
4. Auffallend ist die Induktion primärer Lysosomen zunächst in den Fibrocyten und Histiocyten, später auch in anderen Zellelementen mit Übergang zu Hetero- und Phagolysosomen.

6. Literatur

Bauer,F., Hirsch,P., Bullock,W.K., Abul-Haj,S.K.: Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Arch.Derm. 90, 558-566 (1964)

Blinkey,G.W.: Dermopathy in the diabetic syndrom. Arch.Derm. 92, 625-634 (1965)

Braverman,I.M.: Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Med.Clin.North.Am. 55, 1019-1029 (1971)

Boldt,A.: Zur Kenntnis der Nekrobiosis lipoidica ("diabeticorum"). Arch.Derm.Syph. (Berlin) 179, 74-119 (1939)

Braun-Falco,O.: Die Histochemie der Haut. In: Dermatologie und Venerologie (hrsg. Gottron,H.A., Schönfeld, W.) Bd. I, Teil 1, 366-472. Thieme, Stuttgart 1961

Breathnach,A.S.: The ultrastructure of human skin. Churchill, London 1971

Bruce-Jones,D.B.S.: A case clinically resembling morphea with a tuberculous background and indeterminate histology suggestive of necrobiosis lipoidica. Brit. J.Derm. 49, 238-240 (1937)

Büchner,F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, 4/2, Stoffwechsel II. Springer, Berlin , Heidelberg, New York 1957

Caulet,T., Adnet,J.J., Caron,J: Nécrobiose lipoidique diabétique.Etude histochimique et ultrastructurale d'une observation. Ann.Anat.Pathol. 16, 215-232 (1971)

Degos,R.: Nekrobiosis lipoidica diabeticorum (Oppenheim-Urbach). Münch.Med.Wochenschr. 109, 1518-1523 (1967)

Funk,H.U.: Veränderungen an kleinen Extremitätengefäßen von Diabetikern. Schweiz.med.Wschr.95, 487-492 (1965)

Gans,O., Steigleder,G.-K.: Histologie der Hautkrankheiten. Bd. I, 2. Aufl., 163-165. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955

Goldsmith,W.N.: Necrobiosis lipodica. Proc.roy.Soc. Med. 28, 363-364 (1935)

Goldstein,E., Harris,J.: Xanthoma diabeticorum: An unusual process of involution. Amer.J.med.Sci. 173, 195-201 (1927)

Gottron,H.: Zur Kenntnis und Pathogenese der Dermatitis atrophicans lipoides diabetica bzw. Nekrobiosis lipoidica diabetica. Med.Klin. 34, 145-149 (1938)

Götz,H.: Zur Frage der Beziehung zwischen der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher) und der Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Hautarzt 7, 156-161 (1956)

Gray,H.R., Graham,J.H., Johnson,W.C.: Necrobiosis lipoidica: A histopathological and histochemical study. J.Invest.Dermatol. 44, 369-380 (1965)

Greenwood,A.M., Rockwood,E.M.: Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Arch.Derm.Syph. (Chic.) 35, 727-729 (1937)

Hare, P.J.: Necrobiosis lipodica. Brit.J.Derm. 67, 365-384 (1955)

Heite,H.J., Scharwenka,H.X.: Erythema elevatum diutinum, granuloma anulare, necrobiosis lipoidica und granulomatosis disciformis Gottron-Miescher. Arch. klin.exp.Derm. 208, 260-290 (1959)

Hildebrand,A.G., Montgomery,H., Rynearson,E.H.: Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Arch.Int.Med. 66, 851-878 (1940)

Kobayasi,T., Danielsen,L., Asboe-Hansen,G.: Ultrastructure of necrobiosis lipoidica diabeticorum. Acta Derm. Venereol. 54, 427-431 (1974)

Korting,G.W., Nürnberger,F.: Necrobiosis lipoidica. Arch.klin.exp.Dermatol. 225, 113-122 (1966)

Knoth,W., Füller,H.: Zur Patho- und Histogenese der Nekrobiosis lipoidica "diabeticorum". Arch.Derm.Syph. (Berlin) 199, 109-133 (1955)

Laymon,C.W., Fisher,I.: Necrobiosis lipoidica (diabeticorum?). Arch.Derm.Syph. (Chic.) 59, 150-167 (1949)

Lever,W.F.: Histopathologie der Haut. Fischer, Stuttgart 1958

Miescher,G., Burckhardt,W.: Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes. Schweiz. Med. Wochenschr. 67, 81 (1937)

Miescher,G. und Leder,M.: Granulomatosis disciformis chronica et progressiva. Dermatologica 97, 25-35 (1948)

Milne,J.A.: An Introduction to the diagnostic histopathology of the skin. Edward Arnold, London 1972

Muller,S.A., Winkelmann,R.K.: Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Histopathologie study of 98 cases. Arch. Dermatol. 94, 1-10 (1966)

Oppenheim,M.: Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus. (Dermatitis atrophicans lipoides diabetica). Arch. Derm. Syph. (Berlin) 166, 576-583 (1932)

Rollins,T.G., Winkelmann,R.K.: Necrobiosis lipoidica granulomatosis. Necrobiosis lipoidica diabeticorum in the nondiabetic. Arch.Dermatol. 82, 537-543 (1960)

Steigleder,G.-K.: Das Verhalten von Gefäßen und Bindegewebe in der Haut des menschlichen Unterschenkels in verschiedenen Altersperioden. Zbl.Phlebol. 3, 231-242 (1964)

Tappeiner,J., Wodniansky,P.: Hauterkrankungen durch Einlagerung körpereigener Substanzen. In: Dermatologie und Venerologie, Bd.III Teil 2 (Hrsg. Gottron,H.A., Schönfeld,W.), 1144-1450, Georg Thieme, Stuttgart 1959

Ugo,A.: Necrobiosi lipidica. Osservazioni cliniche ed estochimiche. Giorn.Ital.Derm. 4, 337-355 (1963)

Urbach,E.: Multiple degenerative Gewebsschädigungen der Haut mit extracellulären Lipideinlagerungen bei schwerem Diabetes. Ref.Zbl.Hautkrh. 41, 422 (1932)

Urbach,E.: Necrobiosis diabetica. Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose. Ref.Zbl.Hautkrh. 41, 564-565 (1932)

While,U.J.: Necrobiosis without diabetes. Arch. Derm. (Chic.) 36, 912 (1937)

Wilson Jones,E.: Necrobiosis lipoidica presenting on the face and scalp. Trans.St.Johns.Hosp.Dermatol.Soc. 57, 202-220 (1971)

Wood,M.G., Beerman,H.: Necrobiosis lipoidica, Granuloma annulare and rheumatoid nodule. J.Invest.Derm. 34, 139-147 (1960)

Woringer,Fr.: A propos du granulome annulaire. Bull. Soc.franc.Derm.Syph. 57, 144-147 (1950)

Zabel,M., Hettwer,H.: Histopathologische Befund bei der Necrobiosis lipoidica. Der Hautarzt 32, Suppl. V, 510-514 (1981)

Zabel,M.: Zur Histo- und Pathogenese der Necrobiosis lipoidica (diabeticorum). Med. Habil.,Essen 1982

Zabel,M., Hettwer,H., Götz,H.: Histochemical enzyme studies of necrobiosis lipoidica cum et sine diabete. Arch. Derm. Res., im Druck

Ziprkowski,L., Sohar,E.: Stoffwechselerkrankungen und Hauterscheinungen. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. VII, Erg. Werk (hrsg. Jadassohn,J., Marchionini,A.), 236-363. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1966

Lebenslauf

Am 17.3.1938 geboren in Eberswalde. Eltern: Erwin Hettwer und Ursula Hettwer.

1945 - 1953 Grundschulbesuch in Eberswalde,
1953 - 1956 Oberschule Eberswalde.
1956 - 1958 Hollenberggymnasium Waldbröl,
1958 Reifeprüfung.

WS 1958/59 - SS 1959 Studium an der Universität Köln,
1959 - 1964 Studium an der Freien Universität Berlin.
1964 Erste (Wissenschaftliche) Staatsprüfung für das Amt des Studienrates, Fächer: Biologie, Geographie und Leibeserziehung.

1964 - 1969 Doktorarbeit am Institut für Vererbungslehre und Züchtungsforschung der Technischen Universität Berlin.

1.10.69 - 31.3.1970 wiss. Mitarbeiter am Inst. für Gärungsgewerbe der Technischen Universität Berlin.

1.4.1970 - 30.9.1972 Leiter des Labors für Histologie und Elektronenmikroskopie am Inst. für Aerobiologie der Fraunhofer-Gesellschaft in Schmallenberg.

Ab 1.10.1972 wiss. Angestellter am Anatomischen Institut, Lehrstuhl II, der Universität Düsseldorf.
Im Juni 1973 Ernennung zum Akademischen Rat,
im Oktober 1977 zum Akademischen Oberrat.
Am 15.11.1979 Habilitation im Fach Anatomie an der Universität Düsseldorf,
am 15.1.1981 Ernennung zum Privatdozenten.

WS 1976/77 Immatrikulation an der Universität Düsseldorf, Studienfach Medizin:
Am 13.5.1982 die Ärztliche Prüfung abgelegt,
Approbation als Arzt am 5.7.1982.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen